

csoportban megnőtt (PCI: $p < 0,01$, NK: $p < 0,01$, PK: $p < 0,01$), majd 24 óra múlva szignifikánsan csökkent (PCI: $p < 0,0001$, NK: $p < 0,0001$, PK: $p < 0,05$). Regressziós analízissel a felvételi emelkedett C1rC1sC1inh a kardiovaszkuláris betegség szempontjából ($p < 0,0001$, OR: 10,0, 95% CI: 4,4–22,8) független biomarkernek bizonyult.

Következtetés: A koronarográfia/PCI az alternatív úton keresztül korai komplement aktivációt okoz. A klasszikus úton aktiválódott komplement rendszer terméke (C1rC1sC1inh) a kardiovaszkuláris megbetegedés önálló biomarkere lehet.

ACTIVATION OF THE COMPLEMENT SYSTEM IN STABLE ANGINA PATIENTS UNDERGOING CORONAROGRAPHY

Zsófia Horváth¹, Dorottya Csuka², Katarina Vargova³, Andrea Kovács¹, Andrea Ágnes Molnár³, Zoltán Prohászka², Róbert Gábor Kiss³, István Préda³, György Füst²

¹Research Group for Inflammation Biology and Immunogenomics of Hungarian Academy of Sciences and Semmelweis University, Budapest

²Third Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest

³Department of Cardiology, Military Hospital – Hungarian Army, Budapest

Keywords: complement system, complement activation product, percutaneous coronary intervention, stable angina

Background: Complement activation might play an important role in the pathophysiology of coronary artery disease (CAD). However, the plasma level of complement activation products in stable angina (SA), or the effects of percutaneous coronary intervention (PCI) on complement system were not elucidated.

Aim: Examining SA patients we determined the early complement activation during PCI. Then, we evaluate the predictive value of complement activation products in stable form of CAD.

Patients and Methods: We recruited 76 stable angina patients undergoing diagnostic coronarography. We formed three groups according to the coronarography results: stable angina with PCI (PCI, $n=24$, 31,6%), positive coronarography without intervention (PC, $n=27$, 35,5%), and negative coronarography (NC, $n=25$, 32,9%). Healthy volunteers (HC, $n=113$), NC and PC groups served as controls. Blood samples were taken on admission, 6 and 24 hours after coronarography/PCI. Complement activation products – C1rC1sC1inh (classical pathway), the C3bBbP (alternative pathway), and the SC5b-9 (MAC) – were measured by ELISA.

Results: In PCI and PC group, the C1rC1sC1inh baseline levels were significantly higher compared to HC (PCI vs. healthy: $p < 0,001$ and PC vs. healthy: $p < 0,001$). The baseline concentration of SC5b-9 was significantly higher in NC group compared to HC (NC vs. healthy: $p < 0,001$). Six hours after PCI/coronarography the C3bBbP plasma level increased in all patient groups (PCI: $p < 0,01$, NC: $p < 0,01$, PC: $p < 0,01$), than a significant decrease was observed at 24 hours (PCI: $p < 0,0001$, NC: $p < 0,0001$, PC: $p < 0,05$). After multiple logistic regression analysis the high C1rC1sC1inh baseline level proved to be an independent biomarker of the CVD ($p < 0,0001$, OR: 10,0, 95% CI: 4,4–22,8).

Conclusion: Elective PCI and diagnostic coronarography lead to early complement activation through the alternative pathway. The alternative pathway activation product (C1rC1sC1inh) might serve as an independent biomarker of CAD.

A MIOFILAMENTÁRIS FEHÉRJÉK OXIDATÍV KÁROSODÁSA KÁROSÍTTJA A SZÍVIZOMSEJTEK KONTRAKTILIS FUNKCIÓJÁT

Kalász Judit, Pászterné Tóth Enikő, Balogh Ágnes, Fagyas Miklós, Pahlavan Sahar, Tóth Attila, Édes István, Papp Zoltán, Borbély Attila DEOEC, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen

Kulcsszavak: mielo-peroxidáz, SH-oxidáció, hidrogén-peroxid

Bevezetés: A miofilamentáris fehérjék oxidatív módosulásai hozzájárulhatnak a szívizom kontraktilis diszfunkciójának kialakulásához. Jelen kísérleteink során a mieloperoxidáz enzim (MPO) humán, bal kamrai szívizomsejtek kontraktilis funkciójára kifejített hatásait, valamint a létrejövő oxidatív fehérjevaltozásokat vizsgáltuk.

Módszerek: Membránfosztott szívizomsejteken kombinált hidrogén-peroxid (H_2O_2), MPO, MPO inhibitor (MPO-I), illetve redukálószer (dithiotreitol, DTT) kezeléseket végeztünk, meghatároztuk azok Ca^{2+} -függő ($F_{aktív}$) és Ca^{2+} -független ($F_{passzív}$) erőkomponenseit. A miofilamentáris fehérjék szulfhidril (SH) csoportjainak oxidációját Ellman-reakcióval és SH csoport biotinációs módszerrel vizsgáltuk.

Eredmények: H_2O_2 -kezelés hatására a szívizomsejt Faktiv jelentős csökkenését ($23,1 \pm 3,7$ kN/m² vs. $16,0 \pm 2,8$ kN/m², $n=7$, $p < 0,01$), míg az $F_{passzív}$ szignifikáns növekedését ($3,5 \pm 0,9$ kN/m² vs. $4,0 \pm 0,9$ kN/m², $n=7$, $p < 0,01$) tapasztaltuk. H_2O_2 és MPO együttes alkalmazásakor $F_{aktív}$ csökkenés, valamint egy markánsabb $F_{passzív}$ növekedés volt megfigyelhető. Az MPO-I részlegesen kivédte az MPO $F_{aktív}$ -ra és $F_{passzív}$ -ra gyakorolt hatásait ($16,3 \pm 3,4$ kN/m² vs. $11,1 \pm 1,6$ kN/m²; $1,8 \pm 0,4$ kN/m² vs. $2,3 \pm 0,5$ kN/m² – $n=5$). A H_2O_2 és az MPO együttes alkalmazása szignifikánsan csökkentette a miofilamentáris fehérjék relatív SH-tartalmát (100% vs. $87,04 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$). Ez utóbbi hatás DTT-vel reverálhatóan bizonyult, hasonlóan az MPO kiváltotta $F_{passzív}$ emelkedéshez ($2,4 \pm 0,3$ kN/m² vs. $1,4 \pm 0,2$ kN/m², $n=6$). A H_2O_2 és MPO-kezelés szignifikánsan csökkentette az aktin és egy jelenleg azonosítás alatt álló 60 kDa molekulatömegű fehérje SH csoportjainak számát.

Következtetés: Az MPO hatására képződő oxidánsok a szívizomsejtek aktív erőgenerálásának csökkentése és passzív feszülésének növelése révén hozzájárulhatnak a miokardiális kontraktilis diszfunkció kialakulásához. Ezen hatások részben miofilamentáris fehérjék oxidációhoz köthetők és részlegesen kivédhetők az MPO gátlásával.

MYOFILAMENT PROTEIN OXIDATION IMPAIRS CARDIOMYOCYTE CONTRACTILE FUNCTION IN THE HUMAN MYOCARDIUM

Judit Kalász, Enikő Pászterné Tóth, Ágnes Balogh, Miklós Fagyas, Sahar Pahlavan, Attila Tóth, István Édes, Zoltán Papp, Attila Borbély Institute of Cardiology, Division of Clinical Physiology, Medical and Health Science Center, University of Debrecen, Debrecen

Keywords: myeloperoxidase, SH oxidation, hydrogen-peroxide

Background: Oxidative myofilament protein alterations have been shown to contribute to myocardial contractile dysfunction. We aimed to characterize the effects of myeloperoxidase (MPO) on cardiomyocyte contractile function and to identify the related myofilamentary protein modifications in left ventricular human myocardium.

Methods: Ca^{2+} dependent (Factive) and independent ($F_{passive}$) forces were measured in permeabilized human cardiomyocytes before and after applications of hydrogen peroxide (H_2O_2), MPO and in the presence or absence of an MPO-inhibitor (MPO-I) and the reducing agent dithiotreitol (DTT). Ellman's and sulfhydryl (SH) group biotinylation assays were used to quantify the extent of the SH oxidation of myofilament proteins.

Results: Application of H_2O_2 significantly decreased cardiomyocyte Factive (from 23.1 ± 3.7 kN/m² to 16.0 ± 2.8 kN/m², $n=7$, $p < 0,01$) and increased Fpassive (from 3.5 ± 0.9 kN/m² to 4.0 ± 0.9 kN/m², $n=7$, $p < 0,01$). When H_2O_2 and MPO were applied together, a reduction in Factive and an additional increase in $F_{passive}$ were observed. The MPO-I could partially prevent the effects on F_{active} and $F_{passive}$ (from 16.3 ± 3.4 kN/m² to 11.1 ± 1.6 kN/m²; and from 1.8 ± 0.4 kN/m² to 2.3 ± 0.5 kN/m² ($n=5$), respectively). Combined application of H_2O_2 and MPO significantly decreased the relative SH content of myofilament proteins (to $87.04 \pm 1.2\%$ from 100%, $P < 0.05$), which effect was reversed by the reducing agent DTT. DTT also reversed the MPO induced increase in Fpassive (from 2.4 ± 0.3 kN/m² to 1.4 ± 0.2 kN/m², $n=6$). H_2O_2 and MPO significantly decreased the number of SH groups of the actin and a recently unidentified ~60 kDa molecular weight protein.

Conclusions: MPO-derived oxidants may contribute to myocardial contractile dysfunction via decreasing cardiomyocyte force production and increasing $F_{passive}$ of human cardiomyocytes. These effects are mainly attributed to myofilament protein oxidation and could be partially prevented by MPO-inhibition.

A TERÁPIÁS CÉLLAL ADOTT ÖSSZEJTEK KÉNHIIDROGÉN-ELŐKEZELÉSE CSÖKKENTI PUSZTULÁSUKAT ÉS JAVÍTTJA HATÁSUKAT A SZÍVINFARKTUS SEJTTERÁPIÁJÁNAK IN VITRO MODELLJÉBEN

Kiss Levente, Dongó Eleni, Csizmazia Ágnes, Benkő Zsolt